

**Zur Bestimmung  
der sedativen Wirksamkeit  
von Reserpin und Rescinnamin**

Hans-Detlef Matthaei

1964



Aus dem Institut für Pharmakologie, Toxikologie und Pharmazie  
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München  
Vorstand: Professor Dr. Dr. h. c. K. Zipf

ZUR BESTIMMUNG DER SEDATIVEN WIRKSAMKEIT VON  
RESERPIN UND RESCINNAMIN

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der veterinärmedizinischen Doktorwürde  
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität  
München

von

Hans-Detlef Matthaei

aus

Köln

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät  
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. L. Kotter

Referent: Prof. Dr. Dr. h. c. K. Zipf

Tag der mündlichen Prüfung: 28.2.1964



UNI-Druck, München 13, Amalienstraße 85

# INHALTSVERZEICHNIS

|                                                                                                                             | Seite |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. EINLEITUNG                                                                                                               | 1     |
| Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkungsweise der beiden Rauwolfia-Alkaloide Reserpin und Rescinnamin           |       |
| II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN                                                                                                   | 4     |
| 1. METHODIK                                                                                                                 | 4     |
| 2. ERGEBNISSE                                                                                                               | 4     |
| a) Reserpin                                                                                                                 | 6     |
| Tabellarische Übersicht und graphische Darstellung der Einzelergebnisse                                                     |       |
| Mathematische Auswertung; Bestimmung des Regressionskoeffizienten nach LINDER und des Korrelationskoeffizienten nach KOLLER |       |
| b) Rescinnamin                                                                                                              | 12    |
| Tabellarische Übersicht und graphische Darstellung der Einzelergebnisse                                                     |       |
| Mathematische Auswertung; Bestimmung des Regressionskoeffizienten nach LINDER und nach KOLLER                               |       |
| Graphische Darstellung der Regressionsgeraden für Reserpin und Rescinnamin                                                  |       |
| Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach KOLLER                                                                        |       |
| c) Zur praktischen Anwendung                                                                                                | 18    |
| Berechnung der Reaktionszeit eines Alkaloids bei Kenntnis der Regressionsgleichungen beider Alkaloide                       |       |
| 3. DISKUSSION                                                                                                               | 19    |
| 4. ZUSAMMENFASSUNG                                                                                                          | 20    |
| III. LITERATURVERZEICHNIS                                                                                                   | 21    |



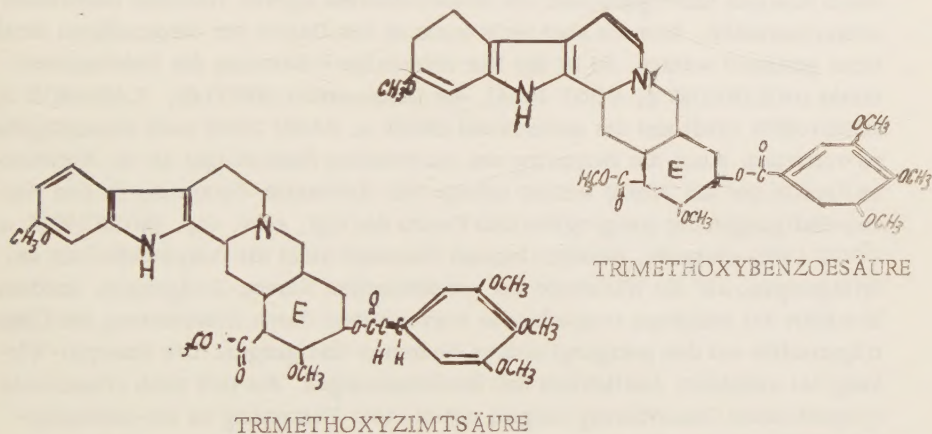
Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41548301\\_0094](https://archive.org/details/IA41548301_0094)

## I. EINLEITUNG

Reserpin und Rescinnamin, zwei sedativ wirkende Alkaloide aus *Rauwolfia serpentina* Bentham et Hook (L), stehen sich in ihrer chemischen Konstitution und pharmakologischen Wirksamkeit sehr nahe.

Reserpin und Rescinnamin sind tertiäre, farblose, schwache Indolbasen. Sie unterscheiden sich in ihrer chemischen Konstitution lediglich durch verschiedene Komponenten am Ring E (s. Strukturformel). Beim Reserpin ist die OH-Gruppe mit Trimethoxybenzoesäure, beim Rescinnamin mit Trimethoxyzimtsäure verestert (KRONEBERG 1956).



Aus der sehr nahen chemischen Verwandtschaft erklärt es sich, daß beide Alkaloide auch pharmakologisch ein ähnliches Verhalten zeigen.

Für die sedativ-hypnotische Wirkung der beiden *Rauwolfia*-Alkaloide Reserpin und Rescinnamin können gleichgeartete Wirkungsmechanismen angenommen werden, jedoch bestehen darüber noch verschiedene Anschauungen. So nehmen HESS, SHORE u. BRODIE (1956) an, daß der Angriffspunkt von Reserpin fast ausschließlich im Zentralnervensystem liege und die Wirkung von Reserpin indirekter Natur sei. Serotonin (5-Hydroxytryptamin) soll als chemischer Überträgerstoff für parasympathische Nervenimpulse in den parasympathischen Zentren des Zwischenhirns (Hypothalamus) wirken (BRODIE u. SHORE 1957). Der Hypothese

zufolge setze Reserpin das an Zellen gebundene Serotonin frei, wodurch das aus dem gebundenen Zustand in die freie wirksame Form übergeführte Serotonin sich an den Synapsen anhäuft und einen verstärkten Tonus des Parasympathikus (Miosis, Ptosis, Nickhautvorfall, Senkung des Blutdruckes, der Herzfrequenz und der Körpertemperatur) bewirkt.

Eine neuere Theorie schließt einen direkten Effekt des Reserpins auf die sympathischen postganglionären Neuronen-Endigungen mit ein. Danach vermag das Reserpin neben seiner zentralen Wirkung auch das periphere sympathische Nervensystem durch Entfernung des Überträgerstoffes aus den postganglionären Nerven-Endigungen zu blockieren. Die Synthese der Katecholamine, ähnlich wie die von Serotonin (BRODIE, SPECTOR, KUNTZMAN u. SHORE 1958) würde durch Reserpin nicht gehemmt; die Katecholamine würden vielmehr unverändert weiterproduziert, könnten aber nicht mehr in den Depots der chromaffinen Strukturen gestapelt werden. So ist die Nor-Adrenalin-Verarmung des Nebennierenmarks (HOLZBAUER u. VOGT 1956), des Herzmuskels (BERTLER, CARLSSON u. ROSENGREN 1956) und der Aortenwand (BURN u. RAND 1958) nach Reserpingaben zu verstehen. Auch die Hemmung des elektrischen Reizerfolges an der Nickhaut, an Pupille und Lid (Ptosis) kommt infolge Nor-Adrenalin-Verarmung in den Nerven-Endigungen der postganglionären Fasern des Ggl. cerv. sup. (MUSCHOLL u. VOGT 1958) zustande. Reserpin hemmt demnach nicht die Ansprechbarkeit der Erfolgsorgane auf die Wirkstoffe der sympathischen Nerven-Endigungen, sondern blockiert das periphere sympathische Nervensystem durch Ausschüttung des Überträgerstoffes aus den postganglionären Neuronen-Endigungen. Die Reserpin-Wirkung hat außerdem Ähnlichkeit mit Erscheinungen, die sich nach chronischer sympathischer Denervierung zeigen; neben einer Verarmung an nor-adrenergischem Überträgerstoffen in den postganglionären Nerven-Endigungen tritt auch eine Sensibilisierung der Effektoren gegenüber Nor-Adrenalin ein (funktionelle chemische Denervierung). Ob die durch Reserpin hervorgerufene Sedation mit einer Änderung des Stoffwechsels der biogenen Amine zusammenhängt, ist unbekannt.

Zur quantitativen Bestimmung der sedativen Wirksamkeit von Reserpin und Rescinnamin wurde seit RUBIN u. BURKE (1954) die charakteristische ptotische Wirkung, die bei Mäusen je nach Höhe der Dosis zu einem über Stunden und Tage anhaltenden Verschluss der Augen führen kann, als Kriterium einer Testmethode verwandt. Der Lidschluss geht mit der allgemeinen Sedation parallel und kann deshalb als Maß für die sedative Wirkung gelten. Diese Art der Wirksamkeitsbe-

stimmung erfordert jedoch eine sehr lange Beobachtungsdauer.

Es war das Ziel unserer Versuche, nach intravenöser Reserpin- und Rescinnaminapplikation den zeitlichen Beginn der Ptosis zu bestimmen und durch Wahl entsprechender Dosen die Beobachtungszeit zu verkürzen. Ferner sollte durch geeignete statistische Auswertung aus den so gewonnenen Ergebnissen ein Wirkungsverhältnis gefunden werden.

## II. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

### 1. METHODIK

Pro Dosis wurden insgesamt 24 Albinomäuse (20-35g/Maus), in drei Gruppen zu je acht Tieren, intravenös gespritzt. Danach wurden die Tiere einzeln gehalten und die Zeit (in vollen Minuten), die von der Injektion bis zum Beginn der Ptosis verging, wurde bestimmt. In Anlehnung an die Angaben von (TRIPOD u. MEIER 1954) wurden Reserpin (1:20) und Rescinnamin (1:5) mit Hilfe von Ascorbinsäure gelöst. Die Konzentrationen von Reserpin und Rescinnamin wurden so gewählt, daß 0,2 ml einer Lösung der jeweiligen Dosis pro 20 g Maus entsprachen (Bei Reserpin von 25  $\mu$  - 300  $\mu$ /20 g Maus, bei Rescinnamin von 200  $\mu$  - 800  $\mu$ /20 g Maus).

### 2. ERGEBNISSE

Bei der Untersuchung der Beziehungen mehrerer Größen beginnt man zweckmäßig mit der graphischen Darstellung des Zusammenhanges in einer Korrelationstafel. Eine Größe (x) wird als Abszisse, eine andere (y) als Ordinate gewählt; jedes Wertepaar wird durch einen Punkt im Koordinatenfeld dargestellt. In dieser Versuchsanordnung ist die Dosis die unabhängige, die Reaktionszeit die abhängige Veränderliche. Für jede bestimmte Dosis ergeben sich verschiedene Reaktionszeiten, deren Mittelwerte auf einer Kurve, der sogenannten Regressionslinie, liegen. Diese Regressionslinie gibt die Gesetzmässigkeit für den Zusammenhang zwischen Dosis und Zeit an.

Der Korrelationskoeffizient dient zur Messung der Stärke (Strammheit) eines geradlinigen Zusammenhanges zwischen zwei Veränderlichen x und y.

Die Symbole für die statistische Auswertung der Ergebnisse nach LINDER wurden wegen ihrer allgemeinen Gebräuchlichkeit für den eigenen Gang der Auswertung übernommen.

$x_j$  = Dosis in  $\mu$ /20 g Maus

$y_j$  = Die Zeit von der Applikation bis zum Beginn der Ptosis  
(Reaktionszeit in Minuten)

Da pro Dosis 24 Tiere injiziert wurden, läuft i von 1...24, und da bei Reserpin sieben Dosen und bei Rescinnamin vier Dosen verwandt wurden, gilt für j bei Reserpin:

$$j = 1....7$$

und für Rescinnamin:

$$j = 1....4.$$

$$N_j = \text{Anzahl der Tiere bei der Dosis } x_j \\ (\text{konstant 24, s. Methodik})$$

$$T_j = \sum_i y_{ji} = \text{Summe der Zeiten bei der Dosis } x_j \text{ in einer Versuchsreihe}$$

$$\bar{y}_j = \frac{T_j}{N_j} = \text{Durchschnittliche Reaktionszeit bei der Dosis } x_j$$

$$N = \sum_j N_j = \text{Summe der Beobachtungen aller durchgeführten Versuchsreihen}$$

$$T_x = \sum_j N_j x_j = N_j \sum_j x_j = 24 \sum_j x_j \\ (\text{Da in unseren Versuchen die Anzahl der Beobachtungen bei allen Dosen } x_j \text{ konstant war.})$$

$$T_y = \sum_j N_j \bar{y}_j = 24 \sum_j \bar{y}_j$$

Zur Berechnung des Korrelationskoeffizienten nach KOLLER bedeuten folgende Symbole - soweit sie nicht schon im vorigen Abschnitt erklärt wurden:

$$M_x = \text{Arithmetisches Mittel aus der Summe der Dosen aller Versuchsreihen}$$

$$= \frac{\sum x_j}{N}$$

$$x_j - M_x = \text{Differenz zwischen arithmetischem Mittel und der Dosis } x_j$$

$$M_y = \text{Arithmetisches Mittel aus der Summe der Zeiten aller Versuchsreihen}$$

$$= \frac{\sum y_{ji}}{N}$$

$$y_{ji} - M_y = \text{Differenz zwischen arithmetischem Mittel } M_y \text{ und der Zeit } y_{ji}$$

Die gesamten Einzelergebnisse aus den Reserpin-Untersuchungen wurden in der Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1

Gesamtergebnisse aus den Untersuchungen mit Reserpin  
(25 ~~µ~~ - 300 ~~µ~~ / 20 g Maus)

| $x_j$ | $x_j^2$ | $\sum_j y_{ji}$ | $\bar{y}_j$ | $\sum_i (y_{ji} - M_y)^2$ | $\sum_j (x_j - M_x)^2$ | $\sum_i (y_{ji} - M)(x_j - M)$ |
|-------|---------|-----------------|-------------|---------------------------|------------------------|--------------------------------|
| 25    | 625     | 374             | 15.58       | 358.94                    | 257441.76              | - 6939.19                      |
| 50    | 2500    | 354             | 14.75       | 214.44                    | 148157.76              | - 3771.36                      |
| 75    | 5625    | 347             | 14.45       | 157.94                    | 68873.76               | - 2196.37                      |
| 100   | 10000   | 313             | 13.04       | 122.94                    | 19589.76               | - 199.99                       |
| 150   | 22500   | 278             | 11.58       | 82.44                     | 11021.76               | - 600.04                       |
| 200   | 40000   | 262             | 10.91       | 138.94                    | 122454.00              | - 3142.92                      |
| 300   | 90000   | 215             | 8.95        | 445.94                    | 705317.76              | -15600.13                      |
| 900   | 171250  | 2143            |             | 1521.58                   | 1332856.56             | -32450.00                      |

Arithmetisches Mittel  $M_x$ :  $900:7 = 128.57$

Arithmetisches Mittel  $M_y$ :  $2143:168 = 12.75$

Zur Erläuterung der tabellarischen Übersicht der Gesamtergebnisse (Tab. 1) sind die Einzelergebnisse, die von einer Dosis (Reserpin 25 ~~µ~~ / 20g Maus) gewonnen wurden, beigelegt (Tab. 2). Die Einzelergebnisse der übrigen Versuchsreihen können bei Bedarf angefordert werden.

Tabelle 2

Einzelergbnisse aus den Untersuchungen mit Reserpin 25  $\mu$ /20 g Maus

| $x_j$ | $y_{ji}$ | $x_j - M_x$ | $y_{ji} - M_y$ | $(x_j - M_x)^2$ | $(y_{ji} - M_y)^2$ |
|-------|----------|-------------|----------------|-----------------|--------------------|
| 25    | 17       | -103.57     | + 4.25         | 10726.74        | 18.06              |
| 25    | 12       | -103.57     | - 0.75         | 10726.74        | 0.56               |
| 25    | 22       | -103.57     | + 9.25         | 10726.74        | 85.56              |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 18       | -103.57     | + 5.25         | 10726.74        | 27.56              |
| 25    | 18       | -103.57     | + 5.25         | 10726.74        | 27.56              |
| 25    | 15       | -103.57     | + 2.25         | 10726.74        | 5.06               |
| 25    | 9        | -103.57     | - 3.75         | 10726.74        | 14.06              |
| 25    | 19       | -103.57     | + 6.25         | 10726.74        | 39.06              |
| 25    | 18       | -103.57     | + 5.25         | 10726.74        | 27.56              |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 14       | -103.57     | + 1.25         | 10726.74        | 1.56               |
| 25    | 14       | -103.57     | + 1.25         | 10726.74        | 1.56               |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 16       | -103.57     | + 3.25         | 10726.74        | 10.56              |
| 25    | 15       | -103.57     | + 2.25         | 10726.74        | 5.06               |
| 25    | 14       | -103.57     | + 1.25         | 10726.74        | 1.56               |
| 25    | 13       | -103.57     | + 0.25         | 10726.74        | 0.06               |
| 25    | 18       | -103.57     | + 5.25         | 10726.74        | 27.56              |
| 25    | 11       | -103.57     | - 1.75         | 10726.74        | 3.06               |
| 25    | 15       | -103.57     | + 2.25         | 10726.74        | 5.06               |
| 25    | 16       | -103.57     | + 2.25         | 10726.74        | 5.06               |
|       | 374      |             | +67.00         | 257441.76       | 358.94             |

$$(x_j - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y) = 103.57 \cdot 67.00 = -6939.19$$



Mathematische Auswertung: Bestimmung des Regressionskoeffizienten für Reserpin nach LINDER:

Wie Abb. 1 zeigt, liegen die arithmetischen Mittelwerte der Reaktionszeiten  $\bar{y}_j$  nahezu auf einer Geraden; die Abweichungen sind bedingt durch die biologische Streuung. Aus den gemessenen Werten wurde die Regressionsgerade berechnet; die im Versuch ermittelten Durchschnittswerte sollten möglichst wenig von den theoretisch errechneten Regressionswerten  $Y_j$  abweichen. Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:

$$Y = a + bx \quad (1)$$

Nach LINDER (s. S. 152) erfolgt die Berechnung des Regressionskoeffizienten b nach der Gleichung:

$$b = \frac{N \sum_j N_j x_j \bar{y}_j - T_x T_y}{N \sum_j N_j x_j^2 - T_x^2} \quad (2)$$

Da in diesen Versuchen  $N_j$  immer konstant ist, kann man auch schreiben:

$$b = \frac{NN_j \sum_j x_j \bar{y}_j - T_x T_y}{NN_j \sum_j x_j^2 - T_x^2} \quad (3)$$

Für die im Versuch ermittelten Werte ergibt sich aus Tabelle 1:

$$NN_j = 168 \cdot 24 = \underline{4032}$$

$$\sum_j x_j \bar{y}_j = (25 \cdot 15.85) + (50 \cdot 14.75) + (75 \cdot 14.45) + (100 \cdot 13.04) + (150 \cdot 11.58) + (200 \cdot 10.91) + 300 \cdot 8.95 = \underline{10118.75}$$

$$\begin{aligned} T_x &= 24 \cdot (25 + 50 + 75 + 100 + 150 + 200 + 300) \\ &= 24 \cdot 900 = \underline{21600} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} T_y &= 24 \cdot (15.85 + 14.75 + 14.45 + 13.04 + 11.58 + 10.91 + 8.95) \\ &= 24 \cdot 89.26 = \underline{2142.24} \end{aligned}$$

$$T_x \cdot T_y = 21600 \cdot 2142.24 = \underline{46272384.00}$$

$$T_x^2 = (21600)^2 = \underline{466560000}$$

$$x_j^2 = \underline{171250}$$

Für den Regressionskoeffizienten  $b$  folgt entsprechend:

$$\begin{aligned} &= \frac{4032 \cdot 10118,75 - 21600 \cdot 2142,24}{4032 \cdot 171250 - 466560000} \\ &= \frac{-5473884}{22392 \cdot 10^4} \\ &= \underline{-0,024} \end{aligned}$$

Nach LINDER gilt:

$$a = \bar{y} - bx \quad (4)$$

Eingesetzt in Gleichung (1) folgt hieraus:

$$Y = \bar{y} + b(x - \bar{x}) \quad (5)$$

Aus dem obigen Wert für  $b$  und den entsprechenden Werten für  $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  ( $\bar{x}$  und  $\bar{y}$  sind die Summen aller Dosen, bzw. aller Reaktionszeiten dividiert durch die Gesamtzahl der Beobachtungen der sieben Versuchsreihen) ergibt sich folgende Regressionsgleichung:

$$Y = 12,75 - 0,024(x - 128,57)$$

oder

$$Y = 12,75 + 3,08 - 0,024x$$

$$Y = \underline{15,83 - 0,024x} \quad (6)$$

Zur graphischen Darstellung der Regressionsgeraden genügt es, zwei ihrer Punkte zu bestimmen.

$$x = 25; \quad Y = 15,23$$

$$x = 300; \quad Y = 8,63$$

In unserem Fall gibt der Regressionskoeffizient  $b$  an, um wieviel sich  $y$  im Durchschnitt verringert, wenn  $x$  um 1 wächst. Nimmt in unseren Versuchen die Dosis um  $100 \frac{\mu}{20}$  g Maus zu, so verringert sich die Zeit bis zum Eintritt der Ptosis um durchschnittlich 2,4 Minuten.

Diese Regressionsgleichung gilt für den Bereich zwischen  $x = 25$  und  $x = 300$ . Aussagen außerhalb dieser Grenzen können nicht gemacht werden.

Bestimmung des Korrelationskoeffizienten für Reserpin nach KOLLER:

Im folgenden Abschnitt wird geprüft werden, ob der geradlinige Zusammenhang zwischen den beiden Veränderlichen x und y (der Dosis und der Zeit) als statistisch gesichert angesehen werden kann; dazu dient nach KOLLER (s. S. 48) die Berechnung des Korrelationskoeffizienten r.

$$r = \frac{\sum_i (x_j - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y)}{\sqrt{\sum_j (x_j - M_x)^2 \cdot \sum_i (y_{ji} - M_y)^2}}$$

Setzt man die entsprechenden Werte ein, so erhält man:

$$\begin{aligned} r &= \frac{-32450}{\sqrt{1332856.56 \quad 1521.58}} \\ &= \frac{-3.245 \cdot 10^4}{\sqrt{20.28 \cdot 10^8}} \\ &= \frac{-3.245}{4.5} \\ &= -0.72 \end{aligned}$$

In diesem Fall ist der Korrelationskoeffizient  $r < 0$ , d.h. die beiden Größen stehen in einer gegensinnigen Beziehung; mit steigender Dosis wird die Reaktionszeit kürzer und umgekehrt.

Da der Korrelationskoeffizient die Zufallsgrenzen erheblich überschreitet, kann der Zusammenhang zwischen der Stärke der Dosen und der Reaktionszeiten als statistisch gesichert angesehen werden. (Zufallsgrenze nach KOLLER bei:  $|r| = 0.3$ )

Die gesamten Einzelergebnisse aus den Rescinnamin-Untersuchungen wurden in der Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3

Gesamtergebnisse der Untersuchungen mit Rescinnamin (200  $\mu$ - 800  $\mu$ /20g Maus)

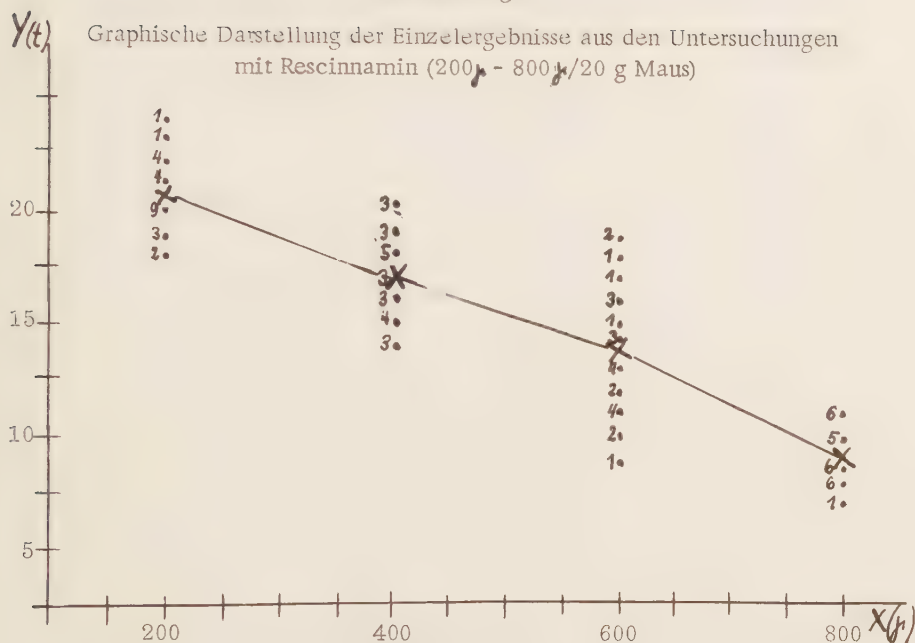
| $x_j$ | $x_j^2$ | $\sum_j y_{ji}$ | $\bar{y}_j$ | $\sum_i (y_{ji} - \bar{M}_y)^2$ | $\sum_j (x_j - \bar{M}_x)^2$ | $\sum_i (x_j - \bar{M}_x)(y_{ji} - \bar{M}_y)$ |
|-------|---------|-----------------|-------------|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------------------|
| 200   | 40000   | 492             | 20.50       | 742.09                          | 2160000                      | - 38664                                        |
| 400   | 160000  | 408             | 17.00       | 173.93                          | 240000                       | - 4488                                         |
| 600   | 360000  | 327             | 13.62       | 243.99                          | 240000                       | - 3612                                         |
| 800   | 640000  | 225             | 9.37        | 830.51                          | 2160000                      | - 41436                                        |
| 2000  | 1200000 | 1452            |             | 1990.52                         | 4800000                      | - 89200                                        |

Arithmetisches Mittel  $\bar{M}_x$ :  $2000 : 4 = 500$

Arithmetisches Mittel  $\bar{M}_y$ :  $1452 : 96 = 15.13$

In der folgenden graphischen Darstellung (Abb. 2) sind die Einzelbeobachtungen  $y_{ji}$  (gekennzeichnet durch Punkte) und ihre arithmetischen Mittelwerte  $\bar{y}_j$  (gekennzeichnet durch x) jeder entsprechenden Dosis  $x_j$  aufgetragen. Die Ziffern neben den Einzelbeobachtungen  $y_{ji}$  geben die Anzahl der beobachteten Zeiten  $y_{ji}$  an.

Abbildung 2



Abszisse: Dosis in  $\mu$ /20 g Maus ( $x_j$ )

Ordinate: Reaktionszeit in Minuten ( $y_{ji}$ )

Mathematische Auswertung: Bestimmung des Regressionskoeffizienten nach LINDER:

$$b = \frac{NN_j \sum_j x_j \bar{y}_j - T_x T_y}{NN_j \sum_j x_j^2 - T_x^2} \quad (\text{s. Gl. 3})$$

Für die im Versuch ermittelten Werte ergibt sich aus Tab. 3:

$$NN_j = 96 \cdot 24 = \underline{2304}$$

$$\sum_j x_j \bar{y}_j = (200 \cdot 20.5) + (400 \cdot 17.0) + (600 \cdot 13.62) + (800 \cdot 9.37) = \underline{26568}$$

$$\begin{aligned} T_x &= 24(200 + 400 + 600 + 800) = 24 \cdot 2000 \\ &= \underline{48000} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} T_y &= 24(20.5 + 17.0 + 13.62 + 9.37) \\ &= \underline{1451.76} \end{aligned}$$

$$T_x T_y = \underline{69684480}$$

$$T_x^2 = \underline{2304 \cdot 10^6}$$

$$x_j^2 = \underline{12 \cdot 10^5}$$

Für den Regressionskoeffizienten folgt entsprechend:

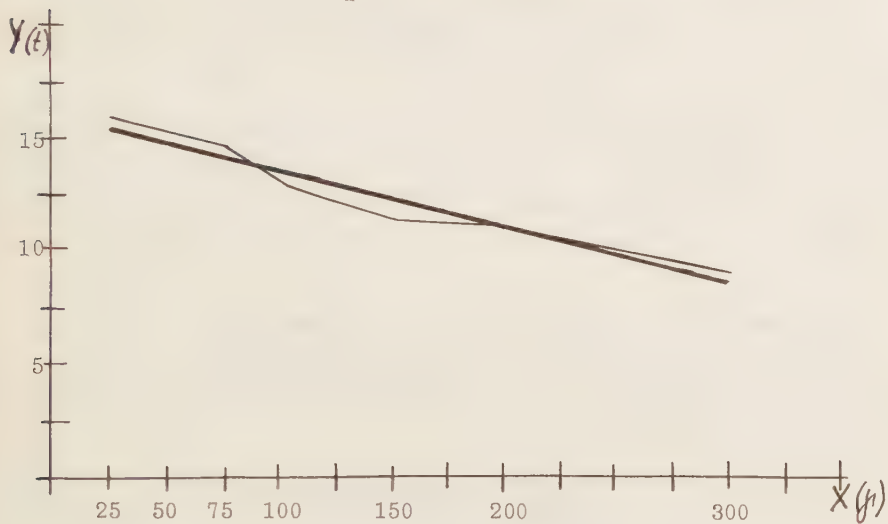
$$\begin{aligned} b &= \frac{2304 \cdot 26568 - 69684480}{2304 \cdot 12 \cdot 10^5 - 2304 \cdot 10^6} \\ &= \frac{- 8471808}{4608 \cdot 10^5} \\ &= \underline{- 0.018} \end{aligned}$$

Die Regressionsgleichung  $Y = \bar{y} + b(x - \bar{x})$  lautet demnach

$$\begin{aligned} Y &= 15.13 - 0.018(x - 500) \\ &= \underline{24.13 - 0.018x} \end{aligned} \quad (7)$$

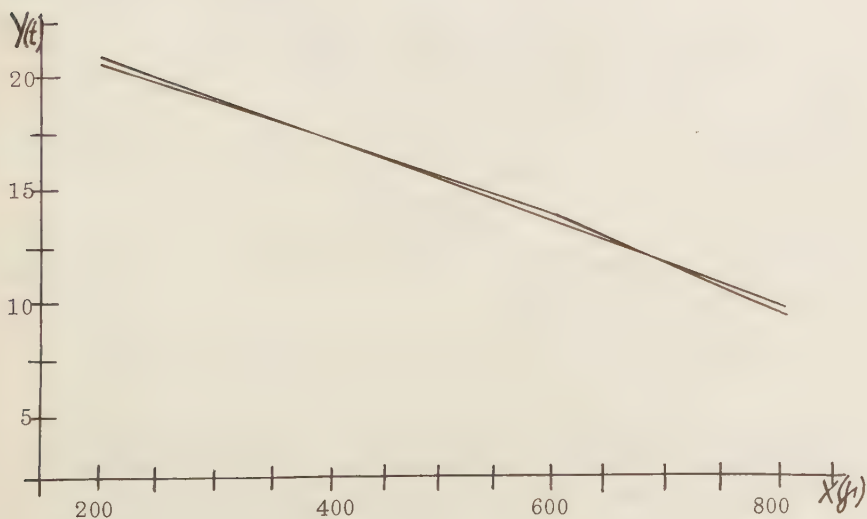
Graphische Darstellung der Regressionsgeraden für Reserpin:

$$Y_1 = 15,83 - 0,024 x$$



Graphische Darstellung der Regressionsgeraden für Rescinnamin:

$$Y_2 = 24,13 - 0,018 x$$



Zur graphischen Darstellung der Regressionsgeraden genügt es, zwei Punkte zu bestimmen:

$$x = 200; \quad Y = 20.53$$

$$x = 800; \quad Y = 9.73$$

Wird in den Versuchen die Dosis um  $100 \mu/20$  g Maus gesteigert, so verringert sich die Reaktionszeit um 1.8 Minuten. Die Regressionslinie gilt für den Bereich von  $x = 200$  bis  $x = 800$ . Aussagen außerhalb dieser Grenzen werden nicht gemacht.

Bestimmung des Korrelationskoeffizienten für Rescinnamin nach KOLLER:

Zur Prüfung des geradlinigen Zusammenhanges muß wiederum der Korrelationskoeffizient berechnet werden.

$$r = \frac{\sum_i (x_{ji} - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y)}{\sqrt{\sum_i (x_{ji} - M_x)^2 \cdot \sum_i (y_{ji} - M_y)^2}}$$

Für die entsprechenden Werte gilt:

$$\begin{aligned} r &= \frac{-88200}{\sqrt{4.8 \cdot 10^6 \cdot 19.9 \cdot 10^2}} \\ &= \frac{-8.82 \cdot 10^4}{10^4 \sqrt{4.8 \cdot 19.9}} \\ &= \frac{-8.82}{9.77} \\ &= -0.90 \end{aligned}$$

Auch in diesem Fall ist der Korrelationskoeffizient  $r < 0$ , d.h. mit steigender Dosis wird die Reaktionszeit geringer.

Eine andere Methode, den Regressionskoeffizienten zu bestimmen, gibt KOLLER. Er verwendet die "Methode der kleinsten Quadrate", d.h. die Abweichungsquadrate der Punkte von der Regressionsgeraden, senkrecht gemessen zur x-Achse, müssen ein Minimum ergeben. Für den Regressionskoeffizienten gilt:

$$b = \frac{\sum_j (x_j - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y)}{\sum_j (x_j - M_x)^2} \quad (8)$$

Regressionskoeffizient und Korrelationskoeffizient stehen in folgendem Zusammenhang:

$$r = \frac{\sum_i (x_j - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y)}{\sqrt{\sum_j (x_j - M_x)^2 \cdot \sum_i (y_{ji} - M_y)^2}}$$

oder

$$r \sqrt{\sum_j (x_j - M_x)^2 \cdot \sum_i (y_{ji} - M_y)^2} = \sum_i (x_j - M_x) \cdot (y_{ji} - M_y)$$

In Gleichung (8) eingesetzt:

$$b = \frac{r \sqrt{\sum_j (x_j - M_x)^2 \cdot \sum_i (y_{ji} - M_y)^2}}{\sum_j (x_j - M_x)^2}$$

$$b^2 = r^2 \frac{\sum_i (y_{ji} - M_y)^2}{\sum_j (x_j - M_x)^2}$$

Anwendung: Zur Bestimmung des Regressionskoeffizienten für Rescinnamin ergibt sich:

$$b^2 = 0.9^2 \frac{1990.52}{4800000} = \frac{1.6}{4800}$$

$$b = \pm 0.018$$

Da  $r < 0$  ist, muß  $b$  ebenfalls  $< 0$  sein, also ist

$$b = -0.018$$

### c) Zur praktischen Anwendung

Schreibt man die Regressionsgleichung für Reserpin in der Form

$$Y_1 = a_1 + b_1 x_1,$$

und die entsprechende Gleichung für Rescinnamin in der Form

$$Y_2 = a_2 + b_2 x_2,$$

und setzt man

$$x_2 = \mathcal{L} \cdot x_1,$$

so ergibt sich nach kurzer Umformung

$$Y_2 = \frac{b_2 \cdot \mathcal{L}}{b_1} \cdot (y_1 - a_1) + a_2 \quad (9)$$

Diese Gleichung hat für die praktische Anwendung folgende Bedeutung: auf Grund der Regressionsgleichung für Reserpin ist bekannt, welche Reaktionszeit  $Y_1$  zu einer bekannten Dosis  $x_1$  gehört. Gesucht ist die Reaktionszeit  $Y_2$  für Rescinnamin, die einer Dosis  $x_2$  zugeordnet ist, die ihrerseits das  $\mathcal{L}$ -fache der Dosis  $x_1$  darstellt. Für Reserpin entspricht zum Beispiel nach der Regressionsgleichung einer Dosis von 25  $\mu$ /20 g Maus eine Reaktionszeit  $Y_1$  von 15,23 Min.

Sucht man zum Beispiel die Reaktionszeit  $Y_2$ , die bei einer Dosis von 200  $\mu$ /20 g Maus zu erwarten ist, so ergibt sich aus der abgeleiteten Gleichung:  
( $\mathcal{L} = 8$ )

$$Y_2 = \frac{-0,018 \cdot 8}{-0,024} (15,23 - 15,83) + 24,13$$

$$\underline{\underline{Y_2 = 20,53}}$$

Bei dieser praktischen Anwendung muß beachtet werden, daß die Regressionsgleichungen für Reserpin und Rescinnamin nur in den angegebenen Grenzen gelten.

### 3. DISKUSSION

Die charakteristische ptotische Wirkung von Reserpin und Rescinnamin benutzte KRONEBERG (1956) als Kriterium zur quantitativen Bestimmung der Wirksamkeit der beiden Rauwolfia-Alkaloide bei Mäusen. KRONEBERG bestimmte bei diesen Tieren eine 4-h-ED<sub>50</sub> nach subcutaner und peroraler Applikation von Reserpin und Rescinnamin, und wertete die Ergebnisse nach der Methode von LITCHFIELD u. WILCOXON (1948) aus. Dabei wurde ein Wirkungsverhältnis Reserpin : Rescinnamin von 1 : 8,7 festgestellt. Nach intravenöser Injektion an Kaninchen war Reserpin 4-7mal wirksamer als Rescinnamin; an Meerschweinchen wurde nach intraperitonealer Applikation ein Wirkungsverhältnis von 1 : 4 bis 1 : 5 gefunden. Die schwächere sedative Wirkung des Rescinnamins gegenüber der des Reserpins wird nicht bei allen Tieren beobachtet. So ist beim Hund das Rescinnamin wirksamer als das Reserpin. Unsere Versuche an weißen Mäusen bestätigten die stärkere Wirksamkeit des Reserpins gegenüber der des Rescinnamins. Da jedoch in diesen Versuchen ausschließlich der Ptosis-Beginn als Kriterium zur Bestimmung der Alkaloid-Wirksamkeit benutzt wurde, ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse mit denen von KRONEBERG nicht möglich.

Die Versuchsergebnisse zeigen, daß bei genügend großer Anzahl der Versuchs-tiere und geeigneter mathematisch-statistischer Auswertung der Ptosis-Beginn zur quantitativen Differenzierung der beiden Alkaloide als Kriterium geeignet ist. Es mag als Vorteil dieses Kriteriums gelten, derartige Versuche in verhältnismäßig kurzer Zeit durchführen zu können.

Die hier angewandte mathematisch-statistische Auswertung darf bezüglich der Genauigkeit ihrer Ergebnisse als zuverlässig gelten. Sie berücksichtigt in der Berechnung sämtliche Abweichungen der Einzelergebnisse von den Mittelwerten.

Ein konstantes Wirkungsverhältnis Reserpin zu Rescinnamin (KRONEBERG 1956, CRONHEIM 1954) über den gesamten Dosis-Bereich läßt sich nicht aufstellen.

Für eine durchschnittliche Reaktionszeit von  $Y = 15$  Min. errechnet sich für Reserpin eine Dosis von  $34,1 \mu/20$  g Maus, für Rescinnamin entsprechend eine Dosis von  $507,2 \mu/20$  g Maus. Das Wirkungsverhältnis würde also 1 : 14,2 betragen. Für eine durchschnittliche Reaktionszeit  $Y = 10$  Min. errechnet sich jedoch für Reserpin eine Dosis von  $242,9 \mu/20$  g Maus und für Rescinnamin entsprechend eine Dosis von  $790,5 \mu/20$  g Maus. Das Wirkungsverhältnis würde demnach 1 : 3,2 betragen.

#### 4. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Bestimmung der Wirksamkeit der beiden Rauwolfia-Alkaloide Reserpin und Rescinnamin wurde als Kriterium der Ptosis-Beginn bei Albino-Mäusen gewählt. Die ptotische Wirkung des Reserpins wurde im Bereich von 25 bis 300  $\mu$ /20 g Maus, die des Rescinnamins im Bereich von 200 bis 500  $\mu$ /20 g Maus bestimmt. Aus den Ergebnissen wurden die Regressionsgeraden errechnet. Die Regressionsgeraden erlauben nach Verabreichung des einen Alkaloids aus dessen Wirkungseintritt den Wirkungsbeginn des zweiten Alkaloids zu berechnen, dessen Dosis das  $\mathcal{L}$ -fache der ersten beträgt.

Die mathematisch-statistischen Ergebnisse bestätigen die stärkere Wirksamkeit des Reserpins gegenüber der des Rescinnamins.

### III. LITERATURVERZEICHNIS

BERTLER, A., A. CARLSSON a. E. ROSENGREN:

Release by reserpine of catecholamines from rabbits' hearts.  
Naturwissenschaften 43, 521 (1956)

BRODIE, B.B., A. PLETCHER a. P.A. SHORE:

Evidence that serotonin has a role in brain function.  
Science (Lancaster, Pa.) 122, 968 (1955)

BRODIE, B.B., a. P.A. SHORE:

A concept for a role of serotonin and norepinephrine as  
chemical mediators in the brain.  
Ann. New York Acad. Sci. 66, 631-642 (1957)

BRODIE, B.B., S. SPECTOR, R.G. KUNTZMAN a. P.A. SHORE:

Rapid biosynthesis of brain serotonin before and after reser-  
pine administration.  
Naturwissenschaften 45, 243-244 (1958)

BURN, J.H. a. M.J. RAND:

Noradrenalin in artery walls and its dispersal by reserpine.  
Brit. Med. J. Nr. 5076, 903-908 (1958)

CRONHEIM, G., W. BROWN, J. CAWTHORNE, M.J. TOEKES a. J. UNGARI:

Pharmacological studies with rescinnamine, a new alkaloid  
isolated from Rauwolfia Serpentina. Proc. Soc.  
Exper. Biol. a. Med. 86, 120-124 (1954)

HESS, S.M., P.A. SHORE a. B.B. BRODIE:

Persistence of reserpine action after the disappearance of  
drug from brain: effect of serotonin.  
J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 118, 84-89 (1956)

HOLZBAUER, M. a. M. VOGT:

Depression by reserpine of the noradrenaline concentration  
in the hypothalamus of the cat.  
J. Neurochem. 1, 8-11 (1956)

KOLLER, S.:

Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen.  
Darmstadt (1953)

KRONEBERG, G.:

Rescinnamin, das zwite sedative Alkaloid der Rauwolfia  
serpentina.  
Arznm. Forsch. 6, 579-583 (1956)

LINDER, A.:

Statistische Methoden für die Naturwissenschaftler,  
Mediziner und Ingenieure.  
Birkhäuser, Basel-Stuttgart (1960)

LITCHFIELD, J. T. a. F. WILCOXON:

A simplified method of evaluating dose-effect experiments.  
J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 96, 99-113 (1949)

MUSCHOLL, E. a. M. VOGT:

The action of reserpine on the peripheral sympathetic system.  
J. Physiol. 141, 132-155 (1958)

RUBIN, B. a. J. C. BURKE:

Mouse ptosis bioassay of Rauwolfia serpentina for reserpine-  
like activity.  
Fed. Proc. 13, 400 (1954 a)

TRIPOD, J. a. R. MEIER:

Wirkung von Serpasil (Reserpin, ein neues Alkaloid von  
Rauwolfia Serpentina) auf isolierte Kreislauforgane.  
Arch.int.Pharmacodynamie et de Ther. 97, (1953/54)  
251-266

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. K. Zipf danke ich für die Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes in seinem Institut, sowie für die jederzeit gewährte freundliche Unterstützung.

Dem wissenschaftlichen Assistenten, Herrn Dr. A. Petter danke ich für die nützlichen Anregungen und für seine Anteilnahme am Gelingen dieser Arbeit.

## LEBENS LAUF

Am 31.1.1936 wurde ich als Sohn des Landgerichtsrat Ottmar Matthaei und seiner Ehefrau Friedl, geb. Filchner in Köln geboren. Am St. Michaels-Gymnasium zu Monschau/Eifel legte ich 1958 meine Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1958 begann ich mit meinem Studium der Veterinärmedizin an der Tierärztlichen Hochschule Hannover, wechselte nach dem zweiten Semester an die Tierärztliche Fakultät der Universität München über. Nach bestandener Tierärztlicher Vorprüfung studierte ich ein Semester an der Tierärztlichen Hochschule in Wien. Im Mai 1963 bestand ich an der Tierärztlichen Fakultät der Universität München mein Staatsexamen. Im Augenblick bin ich Student an der Tübinger Universität, um dort im nächsten Jahr mein naturwissenschaftliches Studium abzuschließen.



